

# ALTERAZIONI DELL'ATTIVITA' SINAPTICA

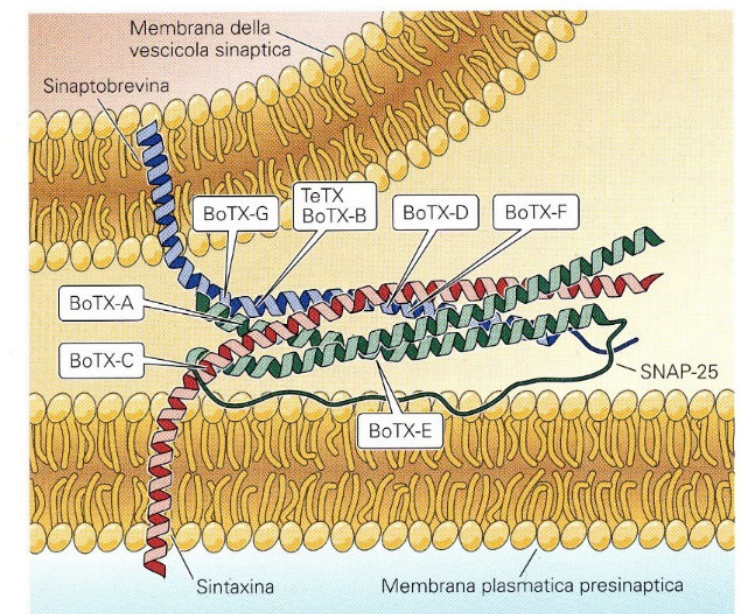
Le alterazioni della trasmissione sinaptica sono causate da:

- 1) alterazione del **rilascio** di neurotrasmettitore
- 2) modulazione dell'interazione **neurotrasmettitore-recettore**
- 3) alterazione della **rimozione** del neurotrasmettitore dallo spazio intersinaptico
- 4) **perdita** di un neurotrasmettitore

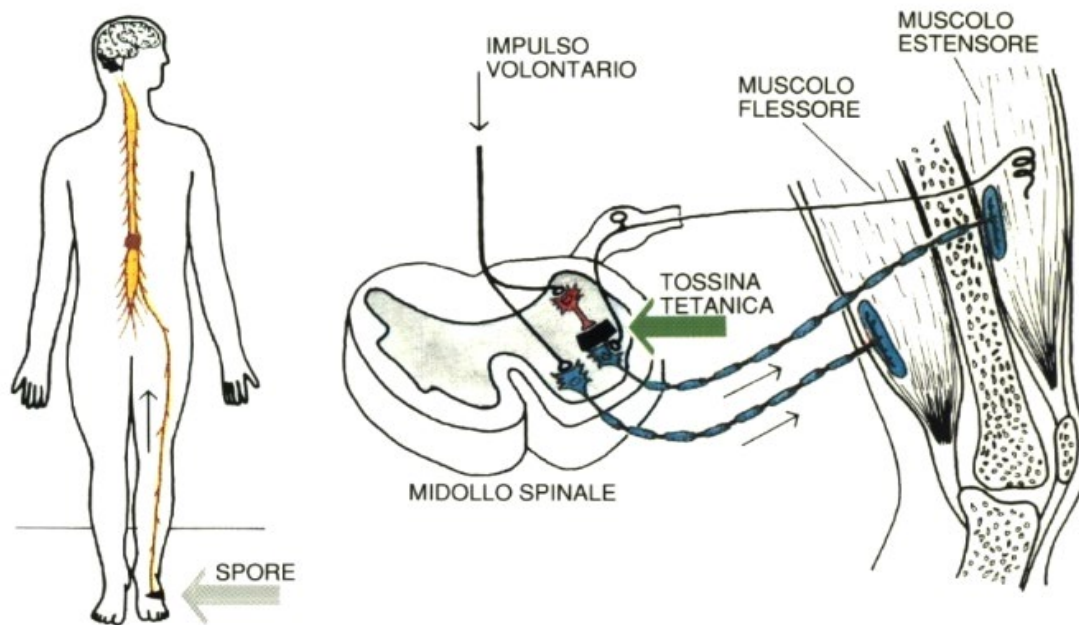
## 1- Alterazione del rilascio

### Tetano e botulismo

- La tossina tetanica (**TeNT**, **clostridium tetani**) e le tossine botuliniche (**BoNT**, **clostridium botulinum**) sono proteasi che **inibiscono** le proteine del complesso **SNARE**: bloccano la fusione vescicolare, riducono il rilascio di ACh e determinano una riduzione (botulino) o un aumento (tetano) dello stato di contrazione muscolare scheletrica.
- la **TeNT** blocca il rilascio vescicolare di GABA dalle sinapsi inibitorie (cell. di Renshaw) che controllano l'attività dei motoneuroni spinali. I motoneuroni sono permanentemente stimolati e producono le tipiche contrazioni tetaniche dei muscoli scheletrici (paralisi spastica)
- le **BoNT** bloccano il rilascio vescicolare di ACh della giunzione neuromuscolare riducendo la forza di contrazione muscolare (paralisi flaccida)

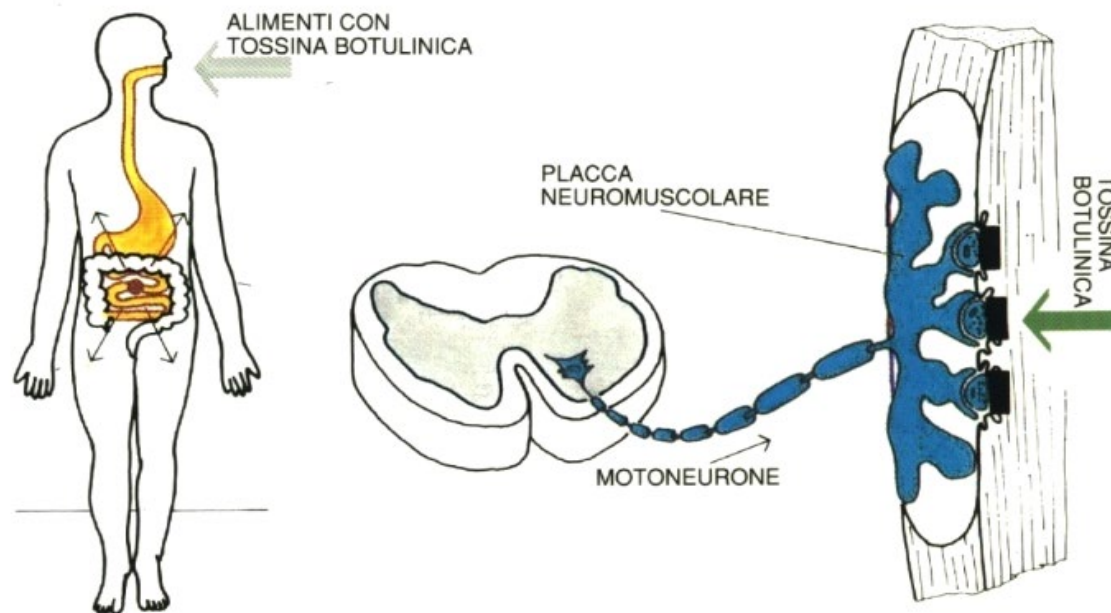


## L'infezione procede per vie diverse



### Il tetano

- **attraverso ferite**
- **TeNT** migra fino agli interneuroni inibitori del midollo spinale e blocca la trasmissione delle loro sinapsi (**paralisi spastica**)



### Il botulismo

**per via alimentare**

- le **BoNT** bloccano il rilascio di ACh dalla g. neuromuscolare (**paralisi flaccida**)



- Le **BoNT** sono utilizzate come agenti terapeutici per la cura della:
  - blefarospasmo (figura a lato), contrazione involontaria dei muscoli delle palpebre
  - emispasmo facciale (figura in basso), contrazioni involontarie dei muscoli del volto
  - distonia cervicale (contrazioni involontarie dei muscoli del collo)

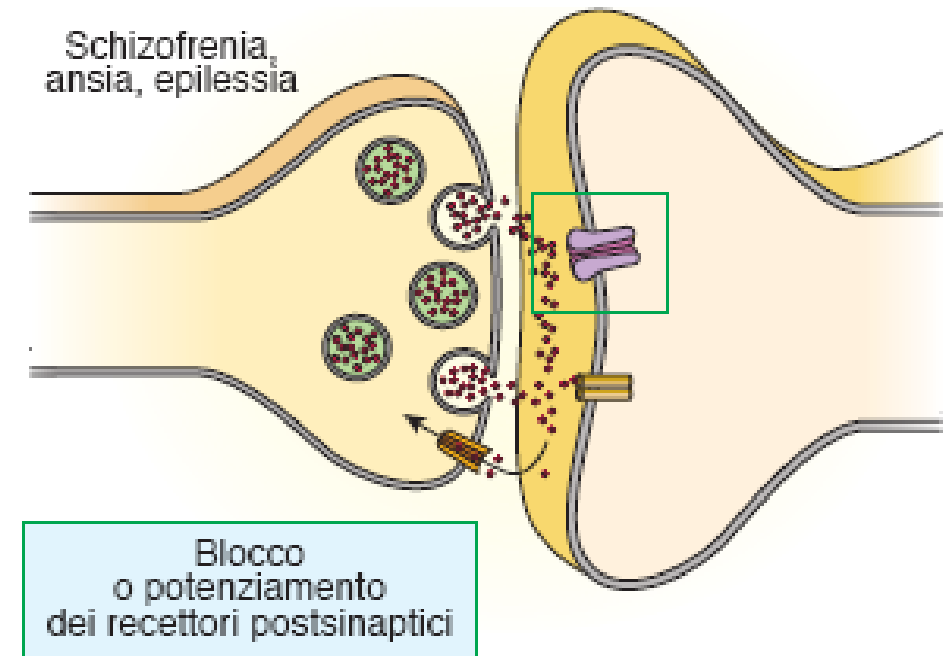


BoNT, iniettata nei muscoli coinvolti, riduce il rilascio di acetilcolina e attenua temporaneamente contrazioni involontarie e posture anomale.

## 2- Alterazione dell'interazione neurotrasmettitore-recettore

### Schizofrenia

- nella **schizofrenia** alcune aree neuronali rilasciano quantità eccessive di **dopamina**
- **antagonisti recettori dopaminergici** (molecole che si legano al recettore prevenendo l'azione del neurotrasmettitore endogeno) riducono i sintomi bloccando i recettori della dopamina



### Ansia

- le benzodiazepine (**Diazepam**, Valium) sono **ansiolitici** che agiscono sui recettori GABA<sub>A</sub> potenziando l'interazione del GABA con il recettore
- producono un potenziamento dell'azione inibitoria GABAergica

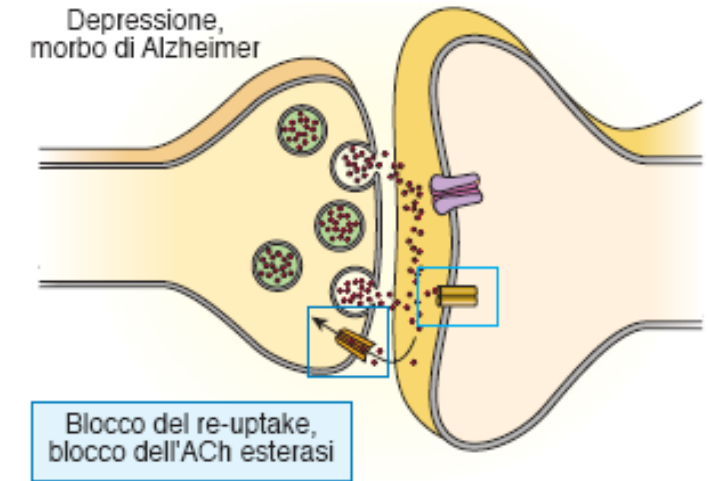
### Alzheimer

Perdita neuroni colinergici e recettori nicotinici.  
Anti-aceticolinesterasici

### 3- Alterata rimozione del neurotrasmettitore dallo spazio intersinaptico

#### Depressione

- la **depressione** è una malattia neurologica associata ad una deficienza di serotonina e noradrenalina a livello del SNC
- si cura con il Prozac (**fluoxetina**) che inibisce il trasportatore del **re-uptake** (presinaptico) della serotonina rilasciata
- in questo modo la concentrazione di serotonina nello spazio intersinaptico e l'attività delle sinapsi serotoninergiche aumentano



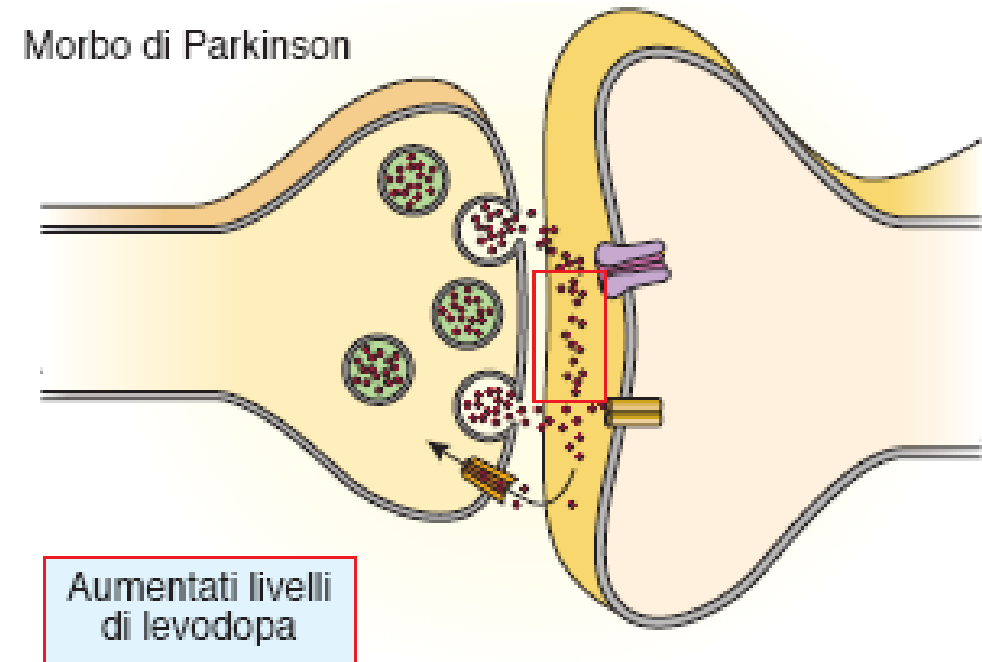
#### Malattia di Alzheimer

- nell'**Alzheimer** la perdita di memoria e l'insorgere della demenza è associata ad una forte perdita di neuroni **colinergici** e riduzione del numero di recettori **nicotinici** dell'area cognitiva pre-frontale con conseguente riduzione di **ACh** in quell'area
- le terapie più efficaci sono basate sull'uso di farmaci anticolinesterasici (**tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina**) che aumentano i livelli di ACh nello spazio intersinaptico riducendo la quantità di neurotrasmettitore idrolizzato dall'ACh-esterasi
- studi epidemiologici dimostrano che l'uso continuo di **nicotina** previene o ritarda l'insorgere della malattia

## 4- Sostituzione di un neurotrasmettitore mancante

### Morbo di Parkinson

- il **parkinsonismo** è una malattia neurodegenerativa causata da una progressiva distruzione dei neuroni dopaminergici della **sostanza nigra** che innervano neuroni del **caudato** e del **putamen** con conseguente riduzione o mancanza di dopamina in quelle aree
  - la **dopamina** è rilasciata da neuroni dopaminergici che inibiscono i motoneuroni che controllano la contrazione muscolare scheletrica permettendo in tal modo una regolazione continua e precisa del movimento muscolare
- nel morbo di Parkinson la perdita di inibizione dopaminergica produce **tremore** a riposo, **rigidità** muscolare e in alcuni casi **demenza**
- si cura farmacologicamente con la **levodopa** (L-dopa), un precursore della dopamina, che è trasportato nell'assone terminale presinaptico dei neuroni dopaminergici ed è usato come substrato per la sintesi di nuova dopamina



### Paralisi muscolari e visi senza rughe: due aspetti della stessa molecola

La tossina tetanica (TeNT) e i sierotipi A-G della tossina botulinica (BoNT) sono neurotossine prodotte da batteri del genere *Clostridium* che alterano la trasmissione sinaptica a livello neuromuscolare, con effetti paralizzanti che possono compromettere gravemente l'attività muscolare respiratoria e causare morte per asfissia.

Da un punto di vista strutturale, il sito di legame per lo  $Zn^{2+}$ , comune alle neurotossine clostridiali, suggerisce che entrambe le tossine abbiano un'attività proteolitica  $Zn^{2+}$ -dipendente nel loro meccanismo di azione. Le tossine, sintetizzate come una singola catena polipeptidica (150 kDa), vengono attivate da proteasi batteriche o tissutali: nella forma attiva le tossine sono formate da una catena leggera (50 kDa), con il sito di legame per lo  $Zn^{2+}$ , e una pesante (100 kDa). Le due catene sono unite da legami disolfurici, fino a quando vengono in contatto con un ambiente riducente (citosol neuronale). Le catene pesanti sono responsabili della traslocazione della neurotossina nel citoplasma, mentre quelle leggere agiscono come endoproteasi sulle proteine sinaptiche bersaglio. La tossina tetanica e quella botulinica (B, D, F, G) agiscono sulla sinaptobrevina (proteina integrale della membrana delle vescicole sinaptiche) e la inattivano, mentre SNAP-25, localizzata sul lato citosolico della membrana presinaptica, costituisce il bersaglio dei sierotipi A, E e C. BoNTC agisce anche sulla syntaxina, inattivandola.

Da un punto di vista funzionale, entrambe le neurotossine tetanica e botulinica sono internalizzate nella membrana presinaptica della giunzione neuromuscolare e causano paralisi, impedendo la fusione delle vescicole alla membrana presinaptica e, quindi, inibendo il rilascio di trasmettitore nelle sinapsi centrali e periferiche. La BoNT viene assorbita nel tratto gastrointestinale, entra in circolo e, legandosi alla membrana presinaptica dei neuroni colinergici (motoneuroni), viene internalizzata nel citosol, bloccando il rilascio di neurotrasmettitore (ACh). Questo accade in quanto la neurotossina si

lega alla superficie interna della membrana delle vescicole sinaptiche quando questa viene esposta al mezzo extracellulare durante l'esocitosi, e viene internalizzata durante l'endocitosi. BoNT quindi blocca l'attività della giunzione neuromuscolare inducendo una forte riduzione della contrazione muscolare (**paralisi flaccida**).

La neurotossina tetanica invece, dopo essere stata internalizzata, viene trasportata tramite trasporto retrogrado lungo il motoneurone, entra nei terminali degli interneuroni spinali inibitori (cellule di Renshaw) e blocca il rilascio di neurotrasmettitore (glicina). TeNT quindi blocca le afferenze inibitorie ai motoneuroni i quali aumentano la loro attività e producono una contrazione intensa e prolungata della fibra muscolare scheletrica (**contrazione tetanica**) che si traduce in una **paralisi spastica**.

L'azione delle due neurotossine non è però solo dannosa per il nostro organismo. Se opportunamente dosata, l'azione miorilassante della BoNT può essere efficacemente impiegata nel trattamento di numerose patologie associate a una iperfunzionalità dei terminali colinergici. Alcune distonie muscolari che causano **emispasmi facciali** (contrazione unilaterali dei muscoli facciali) o **blefarospasmi** (abbassamento forzato di una o entrambe le palpebre) possono essere efficacemente curate con applicazioni locali e periodiche di dosi minime di BoNT, con risultati molto soddisfacenti. Alcune forme di BoNT sono anche largamente utilizzate in cosmetica per far rilasciare la muscolatura del viso che dà origine alle indesiderate rughe facciali. In questo caso, applicazioni locali e periodiche di piccole dosi di BoNT bloccano l'attività dei neuroni periferici facciali, causando rilasciamento muscolare e distensione della cute.

La stessa molecola può avere effetti terapeutici ed estetici benefici se opportunamente dosata e controllata o causare serie patologie se incautamente introdotta e resa attiva senza prevenzione.

## Scheda di approfondimento 2 (cap.4)

Il grande numero di eventi molecolari che si susseguono durante la trasmissione nella sinapsi chimica è purtroppo causa di un grande numero di patologie che interessano il sistema nervoso centrale e periferico. D'altra parte la complessità della sinapsi chimica offre anche un ampio spettro di possibilità d'intervento per il trattamento farmacologico di molte neuropatie. L'efficacia di molti dei

farmaci di largo impiego (antidepressivi, ansiolitici, antiepilettici, antinfiammatori, farmaci per la cura del Parkinson e dell'Alzheimer) si basa infatti sulla capacità di alterare alcuni dei complessi meccanismi che sono alla base della trasmissione sinaptica di tipo chimico (Tab. 504-2.1).

In Fig. 504-2.1 sono indicate alcune disfunzioni e i principali siti di azione dei farmaci più usati nel

**Tabella 504-2.1** Sostanze modulatorie della trasmissione sinaptica e loro meccanismo d'azione. Molte molecole sono in grado di modulare la trasmissione sinaptica. In virtù di queste loro proprietà alcune di esse sono impiegate nel trattamento farmacologico di malattie che derivano da alterazioni della trasmissione sinaptica. Esse possono essere distinte principalmente in base al loro sito d'azione: presinaptico o postsinaptico.

| Tipo di farmaco                                                | Sito d'azione | Mechanismo d'azione                                                                                                               | Impiego terapeutico                          |
|----------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Inibitori del trasporto di neurotrasmettitori (es. reserpina)  | Presinaptico  | Inibiscono il trasporto della noradrenalina nelle vescicole sinaptiche del sistema nervoso simpatico                              | Iperensione                                  |
| Tossina botulinica                                             | Presinaptico  | Inibisce il processo di esocitosi nella giunzione neuromuscolare (paralisi flaccida)                                              | Distonie (blefarospasmo, emiparesi facciale) |
| Tossina tetanica                                               | Presinaptico  | Inibisce il processo di esocitosi degli interneuroni inibitori spinali (paralisi spastica)                                        |                                              |
| Inibitori del re-uptake (es. fluoxetina o Prozac)              | Presinaptico  | Inibiscono il meccanismo di up-take della serotonina e della noradrenalina nei neuroni centrali                                   | Depressione e altri disturbi dell'umore      |
| Precursori dei neurotrasmettitori (es. levodopa)               | Presinaptico  | Aumentano la concentrazione del neurotrasmettitore rilasciato; potenziano l'azione delle sinapsi dopaminergiche                   | Malattia di Parkinson                        |
| Antagonisti recettoriali (es. clorpromazina e aloperidolo)     | Postsinaptico | Bloccano i recettori dopaminergici e riducono in questo modo gli effetti dell'eccessivo rilascio di dopamina nei neuroni centrali | Schizofrenia                                 |
| Agonisti recettoriali barbiturici (es. fenobarbitale)          | Postsinaptico | Potenziavano l'azione inibitoria del recettore GABA <sub>A</sub>                                                                  | Ansiolitici                                  |
| Agonisti recettoriali benzodiazepine (es. diazepam)            | Postsinaptico | Potenziavano l'azione inibitoria del recettore GABA <sub>A</sub>                                                                  | Ansiolitici, antiepilettici                  |
| Anticolinesterasici (es. fisostigmina, edrofonio, galantamina) | Postsinaptico | Inibiscono l'idrolisi dell'ACh; potenziano l'azione eccitatoria del recettore nAChR                                               | Miastenia grave, malattia di Alzheimer       |

trattamento di alcune neuropatie che colpiscono la trasmissione della sinapsi chimica. Di seguito descriveremo brevemente le principali caratteristiche delle neuropatie elencate e i loro trattamenti terapeutici.

**Alterato rilascio di neurotrasmettitore** – Durante l'infezione tetanica o da botulino, vengono attivate la tossina tetanica (TeNT) o le tossine botuliniche (BoNT), che grazie alla loro azione proteasica impediscono la fusione vescicolare, bloccando il rilascio di neurotrasmettitore e l'attività sinaptica (Fig. S04-2.1A) (Par. 4.2). La TeNT blocca il rilascio vescicolare di glicina dalle sinapsi dei neuroni inibitori che controllano l'attività dei motoneuroni spinali. In tal caso, i motoneuroni vengono permanentemente stimolati e producono le tipiche contrazioni tetaniche dei muscoli scheletrici. Le BoNT bloccano invece il rilascio vescicolare di ACh della giunzione neuromuscolare riducendo l'attività elettrica e la forza di contrazione.

**Alterata interazione neurotrasmettitore-recettore** – Alcune malattie come la **schizofrenia**, l'**ansia** e l'**epilessia** sono curate agendo sui recettori postsinaptici (Fig. S04-2.1B). Nella **schizofrenia** per esempio le sinapsi di alcune aree del sistema nervoso centrale rilasciano quantità eccessive di dopamina. Questa patologia si cura con farmaci antipsicotici (*clorpromazina* e *aloperidolo*) che riducono i sintomi bloccando i recettori per la dopamina. Per la cura dell'**ansia** si usano comunemente le benzodiazepine (*Diazepam*) che agiscono sui recettori GABA<sub>A</sub> (Par. 4.3) producendo un potenziamento dell'azione inibitoria GABAergica (ansiolitici). Anche per la cura dell'**epilessia** si usano molecole che agiscono sui recettori GABA<sub>A</sub>, potenziandone l'azione.

**Alterata rimozione del neurotrasmettitore dallo spazio intersinaptico** – La **depressione** è una malattia neurologica associata a una deficienza di serotonina e noradrenalina a livello del SNC. Si cura

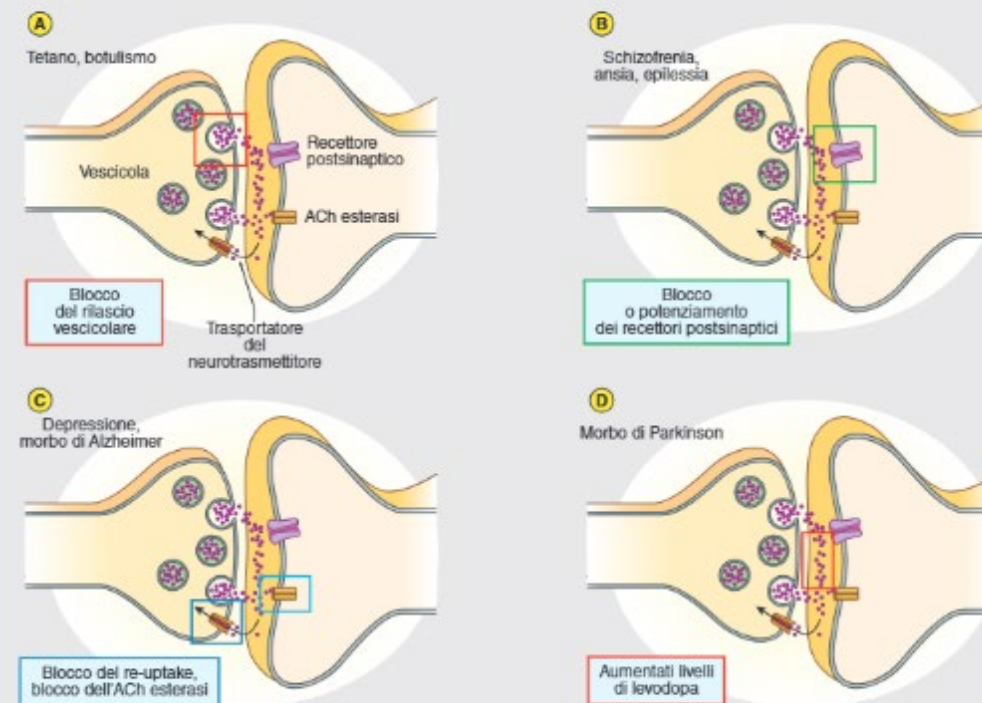


**Figura S04-2.1** Disfunzioni della sinapsi chimica del sistema nervoso centrale e azione farmacologica dei farmaci usati nelle diverse terapie. In ciascun pannello sono rappresentati il terminale presinaptico e la regione postsinaptica di una sinapsi chimica dove agisce il neurotrasmettitore rilasciato per esocitosi. I riquadri colorati dei vari pannelli indicano la zona in cui o è presente la disfunzione (tetano e botulismo) oppure è localizzata l'azione dei farmaci che caratterizzano il trattamento terapeutico.

con la **fluoxetina** (*Prozac*) che inibisce il trasportatore del re-uptake presinaptico della serotonina (**Fig. S04-2.1C**). In questo modo la concentrazione di serotonina nello spazio intersinaptico e l'attività delle sinapsi serotoninergiche aumentano. Nella **malattia di Alzheimer** invece la perdita di memoria e l'insorgere della demenza è associata a una forte perdita di neuroni colinergici e a una riduzione del numero di recettori nicotinici dell'area cognitiva pre-frontale. Le terapie più efficaci sono basate sull'uso di anti-ACh-esterasici (**rivastigmina**, **galantamina**) che aumentano i livelli di ACh nello spazio intersinaptico riducendo la quantità di neurotrasmettitore idrolizzato dall'enzima ACh esterasi (**Fig. S04-2.1C**).

**Aumentati livelli di neurotrasmettitore – Il morbo di Parkinson** è una patologia associata a

una progressiva distruzione dei neuroni dopaminergici della *sostanza nigra* che innervano neuroni del *caudato* e del *putamen* con conseguente riduzione o mancanza di dopamina in quelle aree cerebrali. La dopamina ha un'azione inibitoria sul controllo della contrazione muscolare scheletrica, permettendo una regolazione continua e precisa dei movimenti muscolari. Nel **parkinsonismo** la perdita di inibizione produce tremore a riposo, rigidità muscolare e in alcuni casi demenza. Si cura farmacologicamente con la **levodopa** (L-DOPA) un precursore della dopamina, che è trasportato nell'assone terminale presinaptico dei neuroni dopaminergici ed è usato come substrato per la sintesi di nuova dopamina. Vengono pertanto aumentati i livelli di neurotrasmettitore rilasciato (**Fig. S04-2.1D**).